

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-061922
(43)Date of publication of application : 07.03.1995

(51)Int.Cl. A61K 9/32
A61K 9/52
A61K 47/32
A61K 47/38

(21)Application number : 05-210453 (71)Applicant : SS PHARMACEUT CO LTD
(22)Date of filing : 25.08.1993 (72)Inventor : OKADA MINORU
ONO KENJI
KASAI SHUICHI
IWASA AKIRA

(54) RELEASE START CONTROLLING TYPE PHARMACEUTICAL PREPARATION**(57)Abstract:**

PURPOSE: To obtain a release start controlling type pharmaceutical preparation capable of freely regulating the time for the relee of a medicine from the pharmaceutical preparation and the relee rate of the medicine after starting the release of the medicine.

CONSTITUTION: This release start controlling type pharmaceutical preparation is obtained by coating a central core containing a medicine with a coating layer containing a water-insoluble polymer and a silicone. When a holding material for the silicone (preferably light silicic anhydride) is further added to the coating layer, a large amount of the silicone can be contained in the coating layer and a pharmaceutical preparation good in stability without changing the time for the medicine to start the release and release rate with time even if the large amount of the silicone is contained can be obtained. Furthermore, the time for the medicine to start the release can freely be regulated by changing the thickness of the coating layer and the release rate of the medicine after starting the release can be regulated by changing the composition of the coating layer. An ethyl acrylate-methyl methacrylate-trimethylammonium chloride ethyl methacrylate copolymer is preferred as the water-insoluble polymer in the coating layer and a silicone resin or a silicone oil is preferred as the silicone.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 20.11.1996
[Date of sending the examiner's decision of rejection]
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number] 2916978
[Date of registration] 23.04.1999
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

* NOTICES *

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Emission initiation control mold pharmaceutical preparation characterized by covering the constituent containing a drug with the coat layer containing a water-insoluble nature macromolecule and silicone.

[Claim 2] Emission initiation control mold pharmaceutical preparation according to claim 1 which is one sort as which a water-insoluble nature giant molecule is chosen from ethyl-acrylate methacrylic acid methyl methacrylic acid chlorination trimethylammonium ethyl and a copolymer, ethyl cellulose, methacrylic acid, an ethyl acrylate and a copolymer, methacrylic acid, methacrylic acid methyl and a copolymer, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxypropyl-methylcellulose acetate succinate, carboxy methyl ethyl cellulose, and cellulose acetate phthalate, or two sorts or more.

[Claim 3] Emission initiation control mold pharmaceutical preparation according to claim 1 whose silicone is silicone resin or silicone oil.

[Claim 4] Furthermore, emission initiation control mold pharmaceutical preparation according to claim 1 which contains the supporter of silicone in a coat layer.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to the emission initiation control mold pharmaceutical preparation which can adjust freely the time amount to which a drug starts emission, and the drug release rate after drug release initiation from pharmaceutical preparation.

[0002]

[Description of the Prior Art] If drugs are in charge of the application, the singularity according to security and various purposes of effectiveness and safety is required. For this reason, the system by which it can move aside is demanded of the target site only for the initial complement as delivery over need time amount in the drug by devising dosage forms. Although the sustained release drug which adjusts the emission rate of the drug from pharmaceutical preparation, and already gives continuous effectiveness to this demand was put in practical use, the pharmaceutical preparation which controls time amount until emission of a drug begins in recent years was invented. As a coat of the pharmaceutical preparation which obtains the ragtime to what a coat is destroyed as such pharmaceutical preparation because the water bloating tendency matter expands, and a drug emits (JP,62-30709,A, JP,4-33823,A), and emission initiation The thing using the water-repellent salt and acrylic-acid system polymers of a fatty acid, such as magnesium stearate and calcium stearate, (JP,4-235123,A), [, such as a metal salt,] And the thing [the collection of the 7th annual convention lecture summaries of Academy of Pharmaceutical Science and Technology, Japan and p84 (1991)] using the interaction of OIDORAGITTO RS (product made from REMU Pharma) and an organic acid etc. is mentioned.

[0003]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] However, there are various purposes in drugs and pharmaceutical preparation with the various drug release devices according to this is called for. Therefore, the purpose of this invention is to obtain the pharmaceutical preparation of a new configuration of that a drug can control the time amount which starts emission, and the drug release rate after drug release initiation from pharmaceutical preparation.

[0004]

[Means for Solving the Problem] As a result of this invention person's inquiring wholeheartedly in view of this actual condition, when covering the constituent containing a drug with the coat layer containing a water-insoluble nature macromolecule and silicone, a header and this invention were completed for the ability of the emission rate of the drug after emission initiation for the emission start time of a drug to be freely adjusted by changing the thickness of the coat layer, and to be adjusted by changing the presentation of a coat layer further.

[0005] That is, the emission initiation control mold pharmaceutical preparation characterized by this invention covering the constituent containing a drug with the coat layer containing a water-insoluble nature macromolecule and silicone is offered.

[0006] that to which the constituent containing a drug makes the core of pharmaceutical preparation in the pharmaceutical preparation of this invention -- it is -- the crystal of a drug -- what remained as it was, or added the excipient usually used for physic pharmaceutical preparation, a binder, lubricant, etc., and was used as various solid preparations generally used as

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-61922

(43) 公開日 平成7年(1995)3月7日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/32				
9/52	J			
47/32	C			
	D			
47/38	C			
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 10 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平5-210453	(71) 出願人	000102496 エスエス製薬株式会社 東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号
(22) 出願日	平成5年(1993)8月25日	(72) 発明者	岡田 実 千葉県印旛郡印西町木下東4-7-20
		(72) 発明者	小野 研二 千葉県佐倉市八幡台1-7-21
		(72) 発明者	笠井 収一 千葉県成田市吾妻2-2-11-102
		(72) 発明者	岩佐 曜 千葉県四街道市鹿渡386-16
		(74) 代理人	弁理士 有賀 三幸 (外3名)

(54) 【発明の名称】 放出開始制御型製剤

(57) 【要約】

【構成】 薬物を含む中心核が、水不溶性高分子及びシリコーンを含有する皮膜層で被覆されたことを特徴とする放出開始制御型製剤。

【効果】 本発明の放出開始制御型製剤は、製剤から薬物が放出を開始する時間及び薬物放出開始後の薬物放出速度を自由に調節することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬物を含む組成物を、水不溶性高分子及びシリコーンを含有する皮膜層で被覆したことを特徴とする放出開始制御型製剤。

【請求項2】 水不溶性高分子がアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル・共重合体、エチルセルロース、メタアクリル酸・アクリル酸エチル・共重合体、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル・共重合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース及び酢酸フタル酸セルロースから選ばれる1種又は2種以上である請求項1記載の放出開始制御型製剤。

【請求項3】 シリコーンが、シリコーン樹脂又はシリコーンオイルである請求項1記載の放出開始制御型製剤。

【請求項4】 更に皮膜層にシリコーンの保持体を含む請求項1記載の放出開始制御型製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は製剤から薬物が放出を開始する時間、及び薬物放出開始後の薬物放出速度を自由に調節することのできる放出開始制御型製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 医薬品は、その適用にあたっては有効性、安全性の保障及びさまざまな目的に応じた特異性が要求される。このため、剤形を工夫することによって薬物を標的部位に必要時間にわたって必要量だけ送りどけるシステムが要求されている。すでに、この要求に対し、製剤からの薬物の放出速度を調節し、持続的効果を与える徐放性製剤が実用化されているが、近年、薬物の放出が開始するまでの時間を制御する製剤が案出された。このような製剤としては、水膨潤性物質が膨脹することで皮膜が破壊され薬物が放出するもの（特開昭62-30709号公報、特開平4-33823号公報）、放出開始までのラグタイムを得る製剤の皮膜として、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム等の脂肪酸の金属塩等の撥水性塩とアクリル酸系ポリマーを用いたもの（特開平4-235123号公報）、及びオイドラギットRS（レーム・ファーマ社製）と有機酸の相互作用を利用したもの〔日本薬剤学会第7年会講演要旨集、p84、（1991）〕等が挙げられる。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、医薬品にはさまざまな目的があり、これに応じた種々の薬物放出機構を持つ製剤が求められる。従って、本発明の目的は製剤から薬物が放出を開始する時間及び薬物放出開始後の薬物放出速度をコントロールできる新たな構成の製剤を得ることにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】 斯かる実情に鑑み、本発明者は鋭意研究を行った結果、薬物を含む組成物を水不溶性高分子及びシリコーンを含む皮膜層で被覆すれば、その皮膜層の厚さを変化させることで薬物の放出開始時間を自由に調節でき、更に皮膜層の組成を変えることで放出開始後の薬物の放出速度を調節できることを見出し、本発明を完成した。

【0005】 すなわち本発明は、薬物を含む組成物を、水不溶性高分子及びシリコーンを含有する皮膜層で被覆したことを特徴とする放出開始制御型製剤を提供するものである。

【0006】 本発明の製剤において、薬物を含む組成物は、製剤の中心核をなすものであり、薬物の結晶そのままで、又は医薬製剤に通常使用される賦形剤、結合剤、滑沢剤等を添加し、細粒、顆粒、ビーズ、錠剤等一般に医薬品として用いられている様々な固形剤としたものでもよい。また、この中心核組成物は、必要により、水溶性高分子、酸可溶性高分子、腸溶性高分子、水不溶性高分子、ワックス等で被覆してもよい。ここで中心核組成物に含まれる薬物は特に制限されないが、例えば代表的なものとして、催眠鎮静薬、抗てんかん薬、解熱鎮痛消炎薬、興奮薬、覚醒薬、鎮暈薬、精神神経用薬等の中枢神経系用薬；骨格筋弛緩薬、自律神経薬、自律神経遮断薬、植物製剤等の末梢神経系用薬；眼科用薬、耳鼻科用薬等の感覚器官用薬；強心薬、不整脈用薬、利尿薬、血圧降下薬、血管補強薬、血管収縮薬、血管拡張薬、動脈硬化用薬等の循環器官用薬；呼吸促進薬、鎮咳去痰薬等の呼吸器官用薬；消化性潰瘍用薬、健胃消化薬、制酸剤、下剤、利胆薬、整腸薬等の消化器官用薬；ホルモン薬、抗ホルモン薬等のホルモン薬、尿路消毒薬、子宮収縮薬、泌尿生殖器官用薬、痔疾用薬、肛門用薬等の泌尿生殖器官及び肛門用薬；ビタミン、滋養強壮変質剤、血液及び体液用薬、肝臓疾患用薬、解毒薬、習慣性中毒用薬、痛風治療薬、酵素製剤、糖尿病治療薬等の代謝性医薬品；細胞賦活用薬、腫瘍用薬等の組織細胞の機能用医薬品；抗生物質、化学療法薬、抗原虫薬、駆虫薬等の病原生物に対する医薬品；アルカロイド系麻薬、非アルカロイド系麻薬等の麻薬等が挙げられる。

【0007】 本発明の製剤の皮膜層に用いる水不溶性高分子としては、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルの3者の共重合体、エチルセルロース等の水不溶性高分子、メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル・共重合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等の酸性条件下で不溶性の腸溶性高分子等が例示されるが、就中、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチ

ル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルの共重合体が少ないコーティングで放出開始までの時間（ラグタイム）を最も長くできる点で好ましい。アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルの共重合体の3者の重量比は1:2:0.1~1:2:0.2であるものが好ましく、市販のものとしては、オイドラギットRS及びオイドラギットRL（レーム・ファーマ社製）が例示される。

【0008】水不溶性高分子は、1種でも2種以上を混合して用いてもよく、使用量は、皮膜層全体の20~95重量%の範囲が好ましい。

【0009】上記の水不溶性高分子に少量の水可溶性高分子を必要により添加し、ラグタイム及び薬物の放出速度を調節することができる。このような水可溶性高分子としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール等が好適な例として挙げられる。

【0010】本発明において、皮膜層中に含有せしめるシリコーンとしては、シリコーン樹脂、シリコーンオイルが好ましく、特に粘度95~1100センチストークスのジメチルポリシロキサンが好ましい。皮膜層中のシリコーンは、前記の水不溶性高分子に対して5~200重量%含有せしめることが好ましく、特に10~100重量%とすることが好ましい。

【0011】また、本発明において、皮膜層中には、更にシリコーン保持体を添加することが好ましい。シリコーンの保持体は、皮膜層に大量のシリコーンを含有することを可能にするのみならず、大量のシリコーンを含有させても経時的に薬物が放出を開始するまでの時間や放出速度が変化しない安定性の良好な製剤とすることができる。

【0012】シリコーンの保持体は液状のシリコーンを水不溶性高分子の中に分散させ保持でき得るものであれば、特に限定されないが、タルク、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、デンプン等が好ましく、特に、軽質無水ケイ酸が好ましい。また、保持体の形状は表面積の大きな微粉末が好ましい。保持体の添加量はシリコーンに対し、0~200重量%とすることが好ましい。

【0013】本発明において、皮膜層には更に可塑剤を添加することができる。このような可塑剤としては、クエン酸トリエチル、トリアセチン、ポリエチレングリコール、ひまし油、ポリオキシソルビタンモノオレエート、グリセリン脂肪酸エステル等が挙げられ、添加量は水不溶性高分子に対し2~50重量%とすることが好ましい。

【0014】皮膜層の被覆量は、薬物の種類、中心核の大きさ、形状、目的とする放出開始までの時間、放出速度、皮膜の構成成分により異なるので適宜決定すればよいが、一般的に中心核に対して2~200重量%であ

る。また、被覆量は、一般に放出開始までの時間が長いもの程多く必要で、中心核の小さなものも被覆量は多くなる。本発明の製剤を製造するには、常法により中心核を製造し、これに水不溶性高分子とシリコーンを含む皮膜層をコーティングすればよい。

【0015】中心核の製造方法としては、湿式造粒あるいは乾式造粒により細粒や顆粒を製造する方法、更に、これらの造粒した細粒や顆粒を圧縮成型して錠剤にする方法、直接打錠により錠剤にする方法、転動造粒により顆粒やビーズを製造する方法、押し出し造粒により細粒、顆粒やビーズを製造する方法、押し出し造粒後にマルメライザー等で処理して顆粒やビーズを製造する方法等従来公知の方法が挙げられる。皮膜層のコーティングは、流動層に中心核を入れスプレーコーティングする方法、パンに中心核を入れスプレーコーティングする方法等により行うことができる。本発明の放出開始制御型製剤に更に速溶部を組み合わせたり、放出開始時間の異なる本発明の放出開始制御型製剤を組み合わせたりすることができる。本発明の細粒、顆粒、ビーズ、錠剤の放出開始制御型製剤はカプセルに充填しカプセル剤としてもよく、また、本発明の細粒、顆粒、ビーズを適当な賦形剤、結合剤、滑沢剤などと共に打錠し錠剤としてもよい。

【0016】

【発明の効果】本発明の放出開始制御型製剤は、あらかじめ定められた放出開始時間に薬物を放出し始めるため、速溶部と合わせて、あるいは種々の放出開始時間の異なる製剤を組み合わせることにより、様々な放出パターンの徐放性製剤を得ることができる。更に、薬物の放出をパルス型に設定できるため、1日1回の服用で速放性の製剤を1日数回服用したのと同じ血中濃度推移にすることもできる。従って、初回通過効果により徐々に薬物を放出する通常の徐放化では生物学的利用能が大きく低下する薬物に対しても、本発明の放出開始制御型製剤は、あらかじめ定められた放出開始時間に薬物を急速に放出しはじめるようにパルス型に薬物の放出を設定することができるため、生物学的利用能の低下を少なくすることができる。

【0017】

【実施例】次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。なお、以下「%」は重量%を示す。

【0018】実施例1

トラピジル1500gとヒドロキシプロピルセルロース100gを混合した後、微粉碎した。ヒドロキシプロピルセルロース20gをエチルアルコール380gに溶解した液を噴霧しながら、この粉碎末1280gをノンパレル103（球形白糖、粒径710~500 μ m、フロイント産業（株）製）400gに散布して転動造粒し、60℃で5時間乾燥した後、12メッシュ（目開き1.

41mm)を通過し32メッシュ(目開き0.50mm)を通過しないものを素顆粒として得た。

【0019】次いで、この素顆粒1000gを流動層コーティング装置に入れ、素顆粒の重量増が10%になるまで、ヒドロキシプロピルメチルセルロース8%、タルク2%、エチルアルコール45%、精製水45%の組成のコーティング液を噴霧し、本発明の中心核を得た。

【0020】次に、この中心核250gを流動層コーティング装置に入れ、顆粒の重量増が60%(実施例1-1)、90%(実施例1-2)になるまで、オイドラギットRS12%、ジメチルポリシロキサン8%、軽質無水ケイ酸4%、グリセリン脂肪酸エステル1%、エチルアルコール75%の組成のコーティング液を噴霧し、顆粒剤として本発明の放出開始制御型製剤を得た。

【0021】比較例1

実施例1と同様にしてトラビジルを含む中心核を得た。次に、この中心核250gを流動層コーティング装置に入れ、顆粒の重量増が60%(比較例1-1)、90%(比較例1-2)になるまで、オイドラギットRS12%、軽質無水ケイ酸4%、グリセリン脂肪酸エステル1%、エチルアルコール83%の組成のコーティング液を噴霧し、顆粒剤として皮膜にシリコンを含まない比較製剤を得た。

【0022】試験例1

実施例1で得た本発明の放出開始制御型製剤、実施例1-1、1-2及び比較例1で得たシリコンを含まない比較製剤、比較例1-1、1-2のトラビジルの溶出をバドル法(日本薬局方、第12改正、溶出試験法)で、pH6.8のリン酸塩緩衝液を試験液として測定した。その結果を図1に示した。図1より、同じコーティング量の比較例1-1、1-2の比較製剤に比べ、本発明の放出開始制御型製剤は放出開始までのラグタイムの後にトラビジルを放出していることがわかる。

【0023】実施例2

実施例1で得た本発明の放出開始制御型製剤の顆粒、実施例1-1及び1-2をそれぞれトラビジルの含量が150mgになるように硬カプセルに充填して、カプセル剤として本発明の放出開始制御型製剤、実施例2-1及び2-2を得た。

【0024】試験例2

実施例2で得た本発明の放出開始制御型製剤、実施例2-1及び2-2のそれぞれ1カプセルを健康成人男子に投与してトラビジルの尿中排泄速度を測定した。その結果を図2に示した。図2より、本発明の放出開始制御型製剤はそれぞれ3時間及び7時間のラグタイムの後、トラビジルが排泄されていることがわかる。

【0025】実施例3

トラビジル1500gとヒドロキシプロピルセルロース100gを混合した後、微粉碎した。ヒドロキシプロピルセルロース20gをエチルアルコール380gに溶解

した液を噴霧しながら、この粉碎末1280gをノンバレル103(球形白糖、粒径710-500 μ m、フロイント産業(株)製)400gに散布して転動造粒し、60℃で5時間乾燥した後、12メッシュ(目開き1.41mm)を通過し32メッシュ(目開き0.50mm)を通過しないものを本発明の中心核として得た。次いで、この中心核250gを流動層コーティング装置に入れ、重量増が50%(実施例3-1)、70%(実施例3-2)、90%(実施例3-3)になるまで、オイドラギットRS6%、ジメチルポリシロキサン4%、軽質無水ケイ酸2%、グリセリン脂肪酸エステル0.5%、エチルアルコール87.5%の組成のコーティング液を噴霧し、本発明の放出開始制御型製剤を得た。

【0026】試験例3

実施例3で得た本発明の放出開始制御型製剤、実施例3-1、3-2、3-3のトラビジルの溶出を試験例1と同様にして測定した。その結果を図3に示した。図3より、本発明の製剤は放出開始までのラグタイムの後に速やかにトラビジルを放出し、放出開始までのラグタイムはコーティング量が増加するほど長くなることがわかる。更に、ラグタイム後のトラビジルの放出速度はコーティング量が異なる実施例でも同じになっていることがわかる。

【0027】実施例4

実施例1と同様にしてトラビジルを含む中心核を得た。中心核250gを流動層コーティング装置に入れ、重量増が60%になるまで、オイドラギットRS20%、ジメチルポリシロキサン4%、グリセリン脂肪酸エステル1%、エチルアルコール75%の組成のコーティング液を噴霧し、本発明の放出開始制御型製剤(実施例4-1)を得た。中心核250gを流動層コーティング装置に入れ、重量増が70%になるまで、オイドラギットRS14%、ジメチルポリシロキサン6%、軽質無水ケイ酸3%、グリセリン脂肪酸エステル2%、エチルアルコール75%の組成のコーティング液を噴霧し、本発明の放出開始制御型製剤(実施例4-2)を得た。中心核250gを流動層コーティング装置に入れ、重量増が100%になるまで、オイドラギットRS10%、ジメチルポリシロキサン9%、軽質無水ケイ酸5%、グリセリン脂肪酸エステル1%、エチルアルコール75%の組成のコーティング液を噴霧し、本発明の放出開始制御型製剤(実施例4-3)を得た。

【0028】試験例4

実施例4で得た本発明の放出開始制御型製剤、実施例4-1、4-2、4-3のトラビジルの溶出を試験例1と同様にして測定した。その結果を図4に示した。図4より、本発明の製剤は放出開始までのラグタイムの後にトラビジルを放出し、ラグタイム後のトラビジルの放出速度は皮膜の組成を変えることで調節できることがわかる。

【0029】実施例5

実施例1と同様にしてトラピジルを含む中心核を得た。次に、この中心核250gを流動層コーティング装置に入れ、顆粒の重量増が50%（実施例5-1）、80%（実施例5-2）、110%（実施例5-3）、140%（実施例5-4）になるまで、オイドラギットRS16%、ジメチルポリシロキサン4%、軽質無水ケイ酸3%、グリセリン脂肪酸エステル2%、エチルアルコール75%の組成のコーティング液を噴霧し、本発明の放出開始制御型製剤を得た。

【0030】試験例5

実施例5で得た本発明の放出開始制御型製剤、実施例5-1、5-2、5-3、5-4のトラピジルの溶出を試験例1と同様にして測定した。その結果を図5に示した。図5より、本発明の放出開始制御型製剤は放出開始までのラグタイムの後に速やかにトラピジルを放出し、放出開始までのラグタイムはコーティング量が増加するほど長くなることがわかり、放出開始時間を自由に変えることができることがわかる。

【0031】実施例6

実施例1と同様にしてトラピジルを含む中心核を得た。次に、この中心核250gを流動層コーティング装置に入れ、顆粒の重量増が60%（実施例6-1）、80%（実施例6-2）、100%（実施例6-3）になるまで、オイドラギットRL12%、ジメチルポリシロキサン8%、軽質無水ケイ酸4%、グリセリン脂肪酸エステル1%、エチルアルコール75%の組成のコーティング液を噴霧し、本発明の放出開始制御型製剤を得た。

【0032】試験例6

実施例6で得た本発明の放出開始制御型製剤、実施例6-1、6-2、6-3のトラピジルの溶出をパドル法（日本薬局方、第12改正、溶出試験法）で、pH6.8のリン酸塩緩衝液を試験液として測定した。その結果を図6に示した。図6より、本発明の放出開始制御型製剤は放出開始までのラグタイムの後に速やかにトラピジルを放出し、放出開始までのラグタイムはコーティング量が増加するほど長くなることがわかり、放出開始時間を自由に変えることができることがわかる。

【0033】実施例7

塩酸フェニルプロパノールアミン400gとコーンスターチ800gを混合した後、微粉碎した。ヒドロキシプロピルセルロース40gをエチルアルコール760gに溶解した液を噴霧しながら、この粉碎末1280gをノンパレル103（球形白糖、粒径710-500 μ m、フロイント産業（株）製）400gに散布して転動造粒し、60℃で5時間乾燥した後、12メッシュ（目開き1.41mm）を通過し32メッシュ（目開き0.50mm）を通過しないものを素顆粒とした。次いで、この素顆粒1000gを流動層コーティング装置に入れ、素顆粒の重量増が10%になるまで、ヒドロキシプロピルメ

チルセルロース8%、タルク2%、エチルアルコール45%、精製水45%の組成のコーティング液を噴霧し、中心核を得た。次に、この中心核250gを流動層コーティング装置に入れ、重量増が40%（実施例7-1）、80%（実施例7-2）、120%（実施例7-3）になるまで、オイドラギットRS12%、ジメチルポリシロキサン8%、軽質無水ケイ酸4%、グリセリン脂肪酸エステル1%、エチルアルコール75%の組成のコーティング液を噴霧し、顆粒剤として本発明の放出開始制御型製剤を得た。

【0034】試験例7

実施例7で得た本発明の放出開始制御型製剤、実施例7-1、7-2、7-3の塩酸フェニルプロパノールアミンの溶出を試験例1と同様にして測定した。その結果を図7に示した。図7より、本発明の放出開始制御型製剤は放出開始までのラグタイムの後に速やかに塩酸フェニルプロパノールアミンを放出し、放出開始までのラグタイムはコーティング量が増加するほど長くなることがわかる。更に、ラグタイム後の塩酸フェニルプロパノールアミンの放出速度はコーティング量が異なる実施例でも同じになっていることがわかる。

【0035】実施例8

実施例1と同様にしてトラピジルを含む中心核を得た。次に、この中心核250gを流動層コーティング装置に入れ、顆粒の重量増が40%（実施例8-1）、65%（実施例8-2）になるまで、オイドラキッドRS12.5%、ジメチルポリシロキサン5%、タルク6.25%、グリセリン脂肪酸エステル1.25%、エチルアルコール75%の組成のコーティング液を噴霧し、顆粒剤として本発明の放出開始制御型製剤を得た。

【0036】試験例8

実施例8で得た本発明の放出開始制御型製剤、実施例8-1、8-2のトラピジルの溶出を試験例1と同様にして測定した。その結果を図8に示した。図8より、本発明の放出開始制御型製剤は放出開始までのラグタイムの後に速やかにトラピジルを放出し、放出開始までのラグタイムはコーティング量が増加するほど長くなることがわかり、放出開始時間を自由に変えることができることがわかる。

【0037】実施例9

ジクロフェナクナトリウム150gとコーンスターチ1295gを混合した後、微粉碎した。ヒドロキシプロピルセルロース33gをエチルアルコール627gに溶解した液を噴霧しながら、この粉碎末1051gをノンパレル103（球形白糖、粒径710-500 μ m、フロイント産業（株）製）400gに散布して転動造粒し、60℃で4時間乾燥した後、14メッシュ（目開き1.19mm）を通過し32メッシュ（目開き0.50mm）を通過しないものを中心核とした。次に、この中心核500gを流動層コーティング装置に入れ、素顆粒の重量増

が80%（実施例7-1）になるまで、オイドラギットRS12%、ジメチルポリシロキサン8%、軽質無水ケイ酸4%、グリセリン脂肪酸エステル1%、エチルアルコール75%の組成のコーティング液を噴霧し、顆粒剤として本発明の放出開始制御型製剤の実施例9-1を得た。

【0038】試験例9

実施例9で得た本発明の放出開始制御型製剤、実施例9-1のジクロフェナクナトリウムの溶出をパドル法（日本薬局方、第12改正、溶出試験法）で、pH6.8のリン酸塩緩衝液を試験液として測定した。その結果を図9に示した。図9より、本発明の放出開始制御型製剤は放出開始まで4時間のラグタイムの後にジクロフェナクナトリウムを放出していることがわかる。

【0039】実施例10

実施例1と同様にしてトラピジルを含む中心核を得た。次に、この中心核250gを流動層コーティング装置に入れ、顆粒の重量増が70%（実施例10-1）になるまで、エチルセルロース6.75%、ポリビニルピロリドン0.45%、ジメチルポリシロキサン4.8%、軽質無水ケイ酸2.4%、グリセリン脂肪酸エステル0.6%、エチルアルコール85%の組成のコーティング液を噴霧し、顆粒剤として本発明の放出開始制御型製剤を得た。

【0040】試験例10

実施例10で得た本発明の放出開始制御型製剤、実施例10-1のトラピジルの溶出をパドル法（日本薬局方、第12改正、溶出試験法）で、pH6.8のリン酸塩緩衝液を試験液として測定した。その結果を図10に示した。図10より、本発明の放出開始制御型製剤は放出開始までのラグタイムの後に速やかにトラピジルを放出していることがわかる。

【0041】実施例11

実施例1と同様にしてトラピジルを含む中心核を得た。次に、この中心核250gを流動層コーティング装置に入れ、顆粒の重量増が100%（実施例11-1）になるまで、オイドラギットS10012%、ジメチルポリシロキサン8%、軽質無水ケイ酸4%、グリセリン脂肪酸エステル1%、エチルアルコール75%の組成のコーティング液を噴霧し、顆粒剤として本発明の放出開始制御型製剤を得た。

【0042】試験例11

実施例11で得た本発明の放出開始制御型製剤、実施例11-1のトラピジルの溶出をパドル法（日本薬局方、第12改正、溶出試験法）で、pH6.8のリン酸塩緩衝液を試験液として測定した。その結果を図11に示した。図11より、本発明の放出開始制御型製剤は放出開始までのラグタイムの後に速やかにトラピジルを放出していることがわかる。

【0043】実施例12

テオフィリン900gとタルク100gを混合した後、微粉碎した。ヒドロキシプロピルセルロース20gをエチルアルコール380gに溶解した液を噴霧しながら、この粉碎末800gをノンパレル103（球形白糖、粒径710-500 μ m、フロイント産業（株）製）200gに散布して転動造粒し、60℃で3時間乾燥した後、14メッシュ（目開き1.19mm）を通過し32メッシュ（目開き0.50mm）を通過しないものを中心核とした。次に、この素顆粒400gを流動層コーティング装置に入れ、素顆粒の重量増が25%になるまで、オイドラギットRS12%、ジメチルポリシロキサン8%、軽質無水ケイ酸4%、グリセリン脂肪酸エステル1%、エチルアルコール75%の組成のコーティング液を噴霧し、顆粒剤として本発明の放出開始制御型製剤を得た。

【0044】実施例13

プラノプロフェン500gと結晶セルロース500gを混合し、精製水200gを添加して練合し、0.8mm径のスクリーンで押し出し造粒した後、マルメライザーで処理して、60℃で5時間乾燥した後、14メッシュ（目開き1.19mm）を通過し32メッシュ（目開き0.50mm）を通過しないものを素顆粒とした。次に、この素顆粒500gを流動層コーティング装置に入れ、素顆粒の重量増が50%になるまで、オイドラギットRS14%、ジメチルポリシロキサン7%、軽質無水ケイ酸3%、グリセリン脂肪酸エステル1%、エチルアルコール75%の組成のコーティング液を噴霧し、顆粒剤として本発明の放出開始制御型製剤を得た。

【0045】実施例14

マレイン酸クロルフェニラミン100g、結晶セルロース400g、乳糖490g、ステアリン酸マグネシウム10gを混合したのち1錠の重量が80mgになるように打錠して素錠として中心核を得た。次に、この中心核500gをコーティングパンに入れ、1錠当たりの重量増が10mgになるまで、オイドラギットRS7.5%、ジメチルポリシロキサン3%、軽質無水ケイ酸1.5%、グリセリン脂肪酸エステル0.5%、エチルアルコール87.5%の組成のコーティング液を噴霧し、錠剤として本発明の放出開始制御型製剤を得た。

【0046】比較例2

実施例1と同様にしてトラピジルを含む中心核を得た。次に、この中心核250gを流動層コーティング装置に入れ、顆粒の重量増が60%（比較例2-1）、90%（比較例2-2）になるまで、オイドラギットRS12%、軽質無水ケイ酸4%、グリセリン脂肪酸エステル1%、とうもろこし油8%、エチルアルコール75%の組成のコーティング液を噴霧し、顆粒剤として皮膜をシリコンに代えてとうもろこし油を含む比較製剤を得た。

【0047】試験例12

比較例2で得たシリコンに代えてとうもろこし油を含

む比較製剤、比較例 2-1、2-2 のトラピジルの溶出を試験例 1 と同様にして測定した。その結果を、実施例 1 の本発明の放出開始制御型製剤、実施例 1-1、1-2 と共に図 1 2 に示した。図 1 2 より、とうもろこし油を用いた比較例 2 の比較製剤では放出開始までのラグタイムが得られないことがわかる。

【0048】比較例 3

実施例 1 と同様にしてトラピジルを含む中心核を得た。次に、この中心核 250 g を流動層コーティング装置に入れ、顆粒の重量増が 60% (比較例 3-1)、90% (比較例 3-2) になるまで、オイドラギット RS 12%、軽質無水ケイ酸 4%、グリセリン脂肪酸エステル 1%、流動パラフィン 8%、エチルアルコール 75% の組成のコーティング液を噴霧し、顆粒剤として皮膜をシリコーンに代えて流動パラフィンを含む比較製剤を得た。

【0049】試験例 13

比較例 3 で得たシリコーンに代えて流動パラフィンを含む比較製剤、比較例 3-1、3-2 のトラピジルの溶出を試験例 1 と同様にして測定した。その結果を、実施例 1 の本発明の放出開始制御型製剤、実施例 1-1、1-2 と共に図 1 3 に示した。図 1 3 より、流動パラフィンを用いた比較例 3 の比較製剤では放出開始までのラグタイムが得られないことがわかる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】実施例 1 で得た本発明の放出開始制御型製剤及び比較例 1 の比較製剤の試験例 1 による溶出試験の結果を示す図である。

*

* 【図 2】実施例 2 で得た本発明の放出開始制御型製剤の試験例 2 による尿中排泄試験の結果を示す図である。

【図 3】実施例 3 で得た本発明の放出開始制御型製剤の試験例 3 による溶出試験の結果を示す図である。

【図 4】実施例 4 で得た本発明の放出開始制御型製剤の試験例 4 による溶出試験の結果を示す図である。

【図 5】実施例 5 で得た本発明の放出開始制御型製剤の試験例 5 による溶出試験の結果を示す図である。

【図 6】実施例 6 で得た本発明の放出開始制御型製剤の試験例 6 による溶出試験の結果を示す図である。

【図 7】実施例 7 で得た本発明の放出開始制御型製剤の試験例 7 による溶出試験の結果を示す図である。

【図 8】実施例 8 で得た本発明の放出開始制御型製剤の試験例 8 による溶出試験の結果を示す図である。

【図 9】実施例 9 で得た本発明の放出開始制御型製剤の試験例 9 による溶出試験の結果を示す図である。

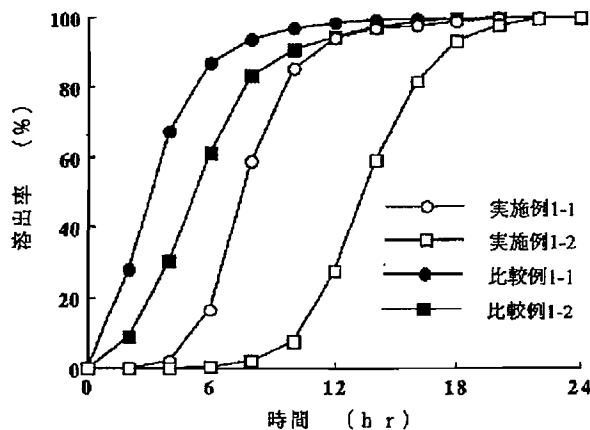
【図 10】実施例 10 で得た本発明の放出開始制御型製剤の試験例 10 による溶出試験の結果を示す図である。

【図 11】実施例 11 で得た本発明の放出開始制御型製剤の試験例 11 による溶出試験の結果を示す図である。

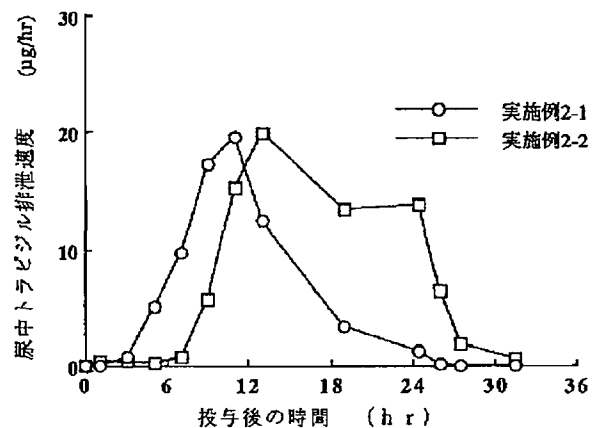
【図 12】実施例 1 で得た本発明の放出開始制御型製剤及び比較例 2 の比較製剤の試験例 12 による溶出試験の結果を示す図である。

【図 13】実施例 1 で得た本発明の放出開始制御型製剤及び比較例 3 の比較製剤の試験例 13 による溶出試験の結果を示す図である。

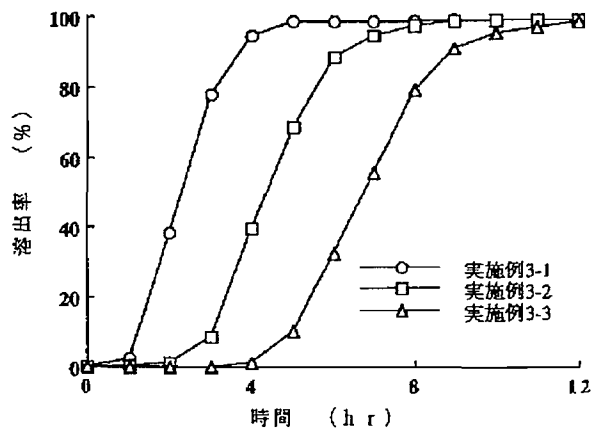
【図 1】



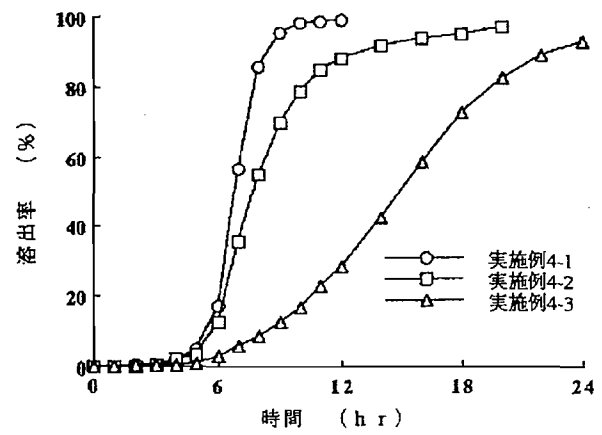
【図 2】



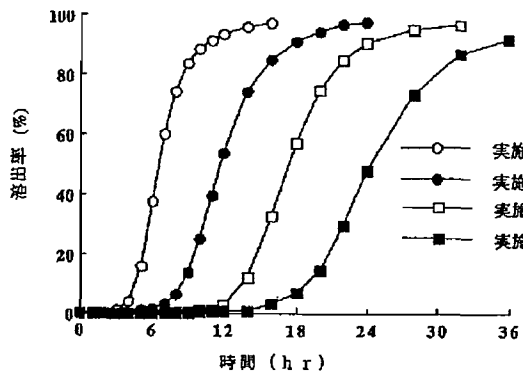
【図3】



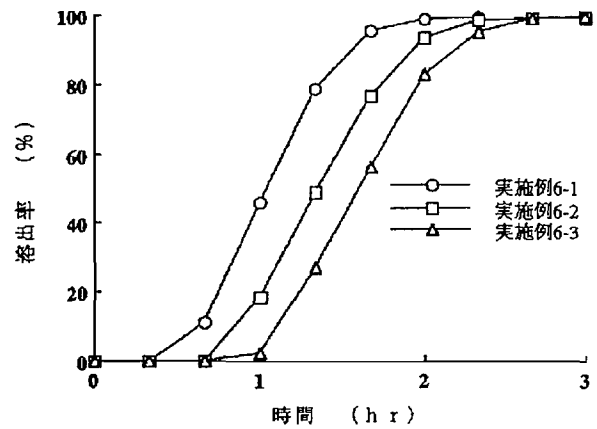
【図4】



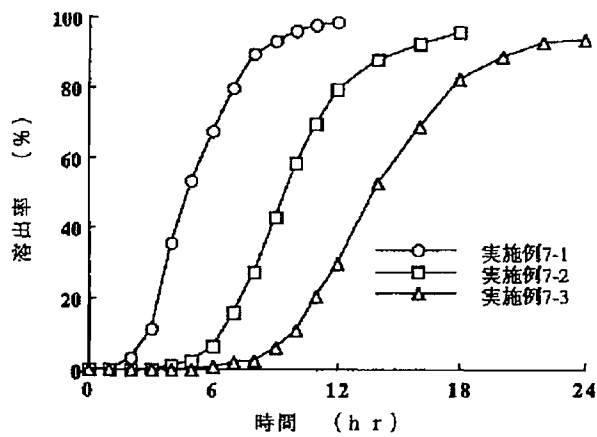
【図5】



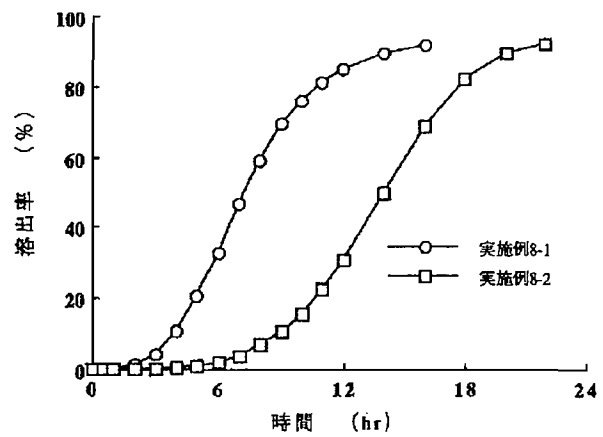
【図6】



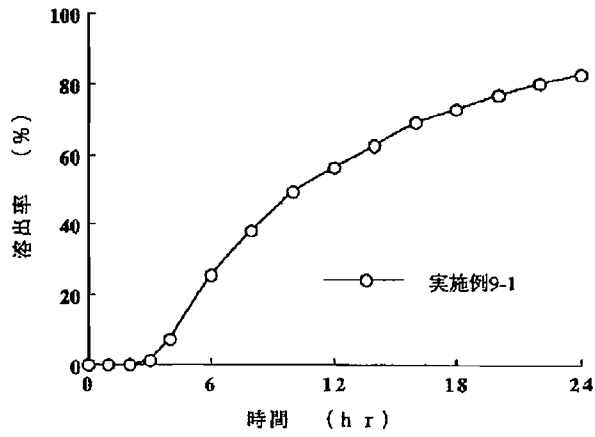
【図7】



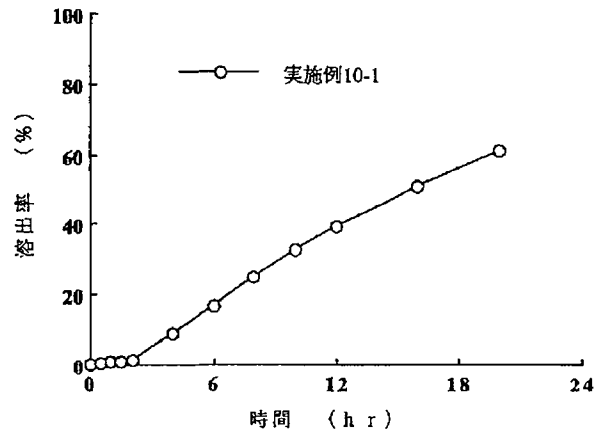
【図8】



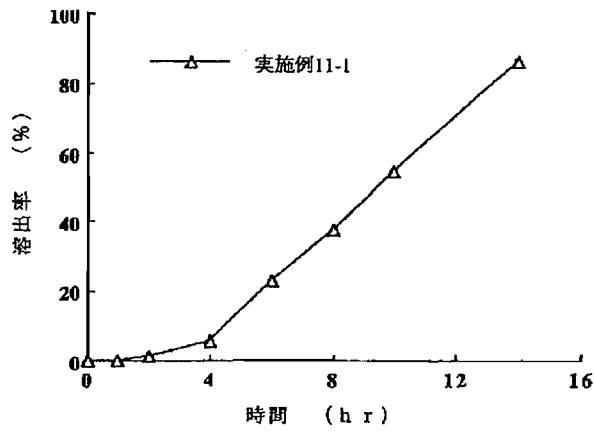
【図9】



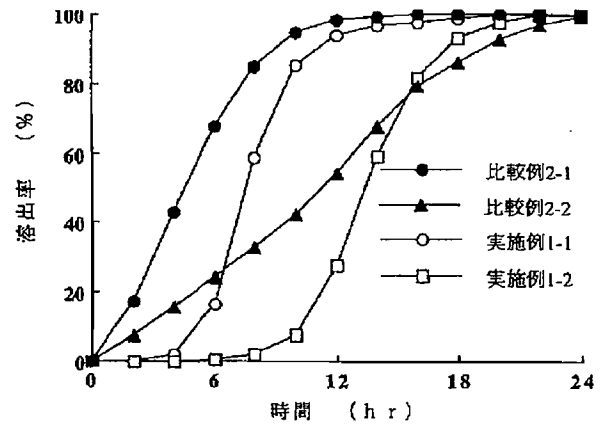
【図10】



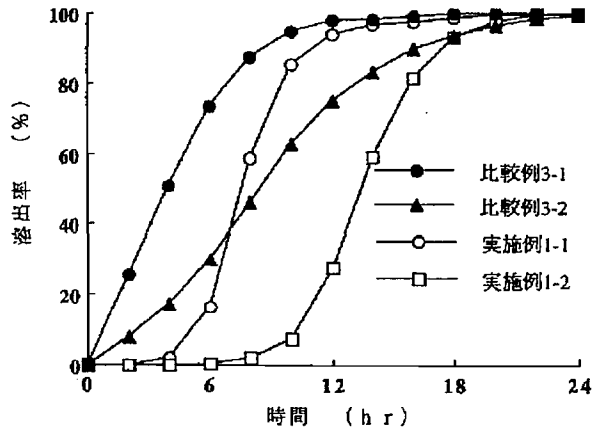
【図11】



【図12】



【図13】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 47/38

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

D

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 10 年（1998）8 月 18 日

【公開番号】特開平 7-61922

【公開日】平成 7 年（1995）3 月 7 日

【年通号数】公開特許公報 7-620

【出願番号】特願平 5-210453

【国際特許分類第 6 版】

A61K 9/32

9/52

47/32

47/38

【F I】

A61K 9/32

9/52 J

47/32 C

D

47/38 C

D

【手続補正書】

【提出日】平成 8 年 11 月 20 日

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0037

【補正方法】変更

【補正内容】

【0037】実施例 9

ジクロフェナクナトリウム 150 g とコーンスターチ 1295 g を混合した後、微粉碎した。ヒドロキシプロピルセルロース 33 g をエチルアルコール 627 g に溶解した液を噴霧しながら、この粉碎末 1051 g をノンパ

レル 103（球形白糖、粒径 710-500 μ m、フロイント産業（株）製）400 g に散布して転動造粒し、60℃で 4 時間乾燥した後、14 メッシュ（目開き 1.19 mm）を通過し 32 メッシュ（目開き 0.50 mm）を通過しないものを中心核とした。次に、この中心核 500 g を流動層コーティング装置に入れ、素顆粒の重量増が 80%（実施例 9-1）になるまで、オイドラギット RS 12%、ジメチルポリシロキサン 8%、軽質無水ケイ酸 4%、グリセリン脂肪酸エステル 1%、エチルアルコール 75% の組成のコーティング液を噴霧し、顆粒剤として本発明の放出開始制御型製剤を得た。